

Über die Selen-Dehydrierungs-Produkte des Yohimbins

Verkürzte Fassung der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ROBERT RENÉ SPEITEL
aus Mulhouse (Frankreich)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.
1950

Über die Selen-Dehydrierungs-Produkte des Yohimbins

Verkürzte Fassung der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

ROBERT RENÉ SPEITEL
aus Mulhouse (Frankreich)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., AG.

1950

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *E. Schlittler* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 19. Januar 1949.

Prof. Dr. *M. Geiger-Huber*,
Dekan.

Herrn *Robert Speitel* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 19. Januar 1949 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 19. Januar 1949 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Über die Selen-Dehydrierungs-Produkte des Yohimbins

- A) *Über die Konstitution und Synthese des Keto-yobyrins*
B) *Modellversuche zur Synthese des Tetrahydro-yobyrins*

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

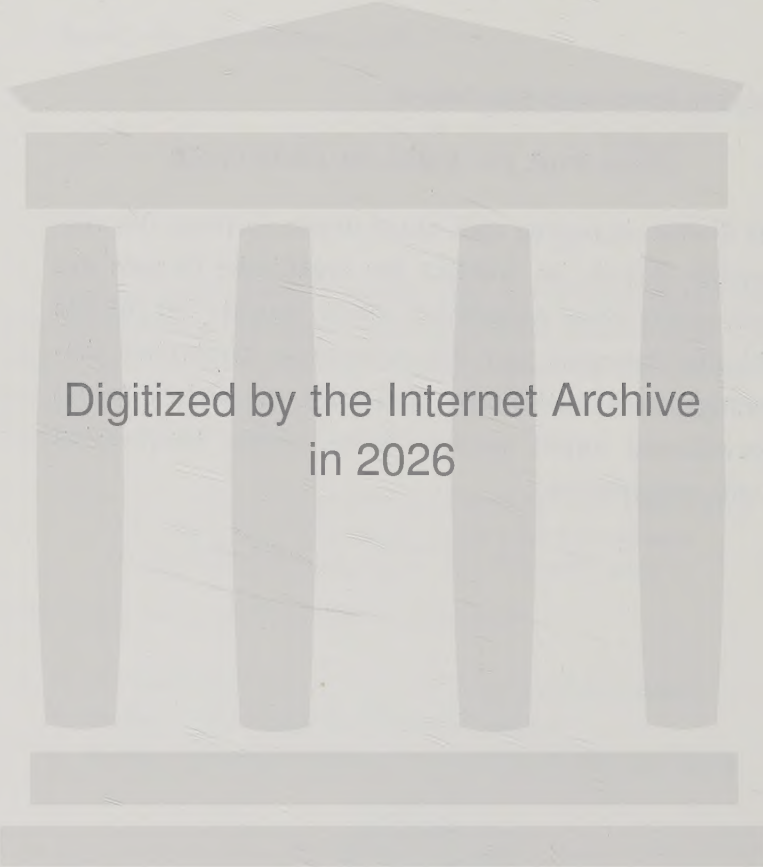


Separatabdruck aus *Helvetica Chimica Acta*,
Volumen XXXI, Fasciculus Quintus, 1948 und Volumen XXXII,
Fasciculus Tertius, 1949.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. EMIL SCHLITTNER

auf dessen Anregung und unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit im Institut für organische Chemie der Universität Basel ausgeführt wurde, möchte ich für das lebhafteste Interesse und die zahlreichen wertvollen Anregungen und Ratschläge, die er mir und meiner Arbeit fortwährend zuteil werden liess, meinen herzlichsten Dank aussprechen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Struktur und Synthese des Keto-yobyrins.

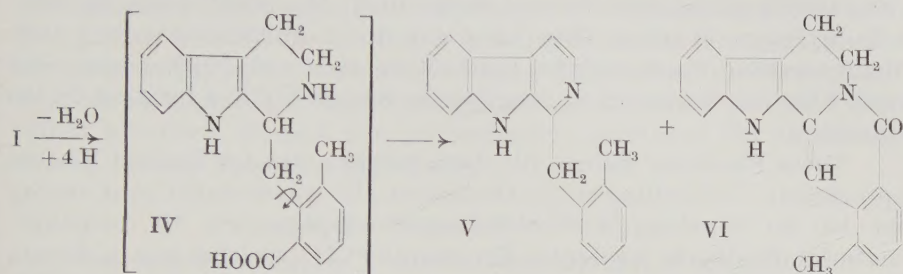
Werden Yohimbin (I, R = CH₃) bzw. Yohimboasäure (I, R = H) oder die entsprechenden Isomeren bei 300° mit Selen dehydriert, so entstehen als Hauptabbauprodukte Yobyrin, Tetrahydro-yobyrin und Keto-yobyrin¹⁾. Während Tetrahydro-yobyrin²⁾ und Yobyrin³⁾ in

¹⁾ F. Mendlik und J. P. Wibaut, R. **48**, 191 (1929); R. **50**, 91 (1931).

²⁾ P. L. Julian, W. J. Karpel, A. Magnani und E. W. Meyer, Am. Soc. **70**, 180 (1948).

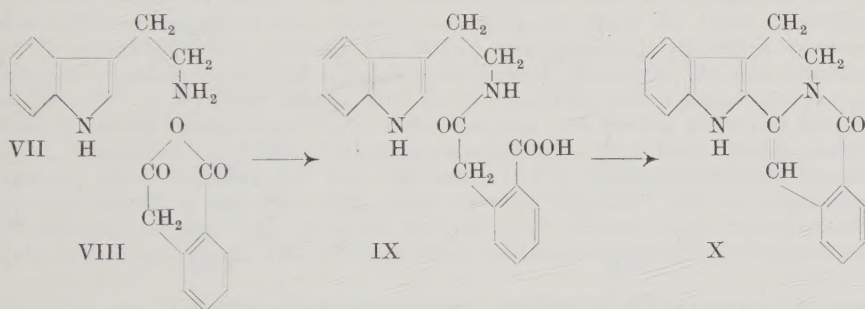
³⁾ G. R. Clemo und G. A. Swan, Soc. **1946**, 617.

geringem Ausmass die Carboxylgruppe mit dem Stickstoff in Stellung 4 Lactambindung eingeht:



Das entstandene Amid VI zeigt nun dieselbe Summenformel wie das Keto-yobyrin und unter Zugrundelegung dieser Formulierung sind auch dessen chemische Eigenschaften erklärbar. Insbesondere wird mit dieser Strukturformel auch die Aufspaltung des Keto-yobyrins in Norharman und Hemellitylsäure (2,3-Dimethylbenzoesäure) verständlich¹⁾. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus gibt auch eine Erklärung für die Tatsache, dass bei der Selendehydrierung bedeutend weniger Keto-yobyrin gebildet wird als Yobyrin.

Diese neue Keto-yobyrinformel unterscheidet sich nur durch den Mehrgehalt einer Methylgruppe von einem bereits früher von *Clemo* und *Swan*²⁾, sowie *Schlittler* und *Alleman*³⁾ auf folgendem Weg aufgebauten pentacyclischen Amid X:



Wir haben uns nun erneut mit dem Amid X beschäftigt, dessen physikalische Daten, wie Schmelzpunkt, gelbe Farbe, Löslichkeit und Adsorption an Aluminiumhydroxyd denjenigen des Keto-yobyrins sehr ähnlich sind. Die U.V.-Absorptionsspektren der beiden Körper sind sozusagen gleich; beide Spektren zeigen bei 3800–3400 Å und $\log \epsilon$ 4,3–4,4 ein breites Maximum und bei 2900 Å ein ausgesprochenes Minimum. Wir haben dann die Verbindung X analog dem

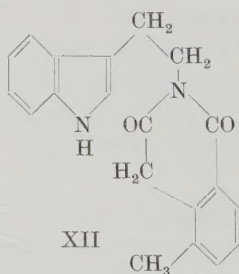
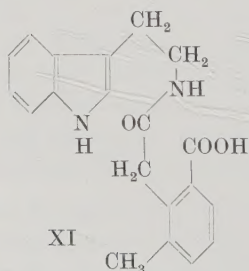
¹⁾ G. Barger und C. Scholz, *Helv.* **16**, 1343 (1933).

²⁾ R. G. Clemo und G. A. Swan, *Soc.* **1946**, 617.

³⁾ E. Schlittler und Th. Alleman, *Helv.* **31**, 128 (1948).

Keto-yobyrin mit Kaliumhydroxyd in Amylalkohol aufgespalten und haben hier, wenn auch nur in geringen Ausbeuten, entsprechend dem Mindergehalt einer Methylgruppe nicht Hemellitylsäure, sondern o-Toluylsäure erhalten. Die Identität der o-Toluylsäure steht fest. Beim zweiten Spaltprodukt handelt es sich um Norharman oder evtl. Dihydro-norharman; analytische Belege für das letztere fehlen uns noch.

Diese Resultate haben uns dazu geführt, die der Formel VI entsprechende Verbindung zu synthetisieren. Es wurde dabei ganz analog wie bei der Synthese der Verbindung X vorgegangen. Als Ausgangsmaterial diente uns wiederum Tryptamin (VII), welches wir in diesem Fall mit 6-Methyl-homophthalsäureanhydrid¹⁾ kondensierten. Die Bildung der Amidsäure XI, die einen Schmelzpunkt von 167—169° zeigte, verlief völlig normal. Bei der Behandlung mit Diazomethan entstand ein in Methanol sehr leicht lösliches Öl, das wir nicht zur Krystallisation bringen konnten und bei dem es sich um den Methylester der Amidsäure handeln dürfte. Wurde nach der Methylierung das überschüssige Diazomethan mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure zerstört, so bildete sich eine in Methanol schwer lösliche Neutralverbindung vom Schmelzpunkt 219—221°, die leicht krystallisierte. Die Verbrennungswerte dieser Verbindung weisen auf die Zusammensetzung $C_{20}H_{18}O_2N_2$ hin. Diese Formel unterscheidet sich von der der Amidsäure XI durch Mindergehalt von einer Molekel Wasser, weshalb wir dem Produkt die Konstitution des Imids XII zuschreiben:



Dieses Neutralprodukt haben wir nun wie üblich durch Erhitzen mit $POCl_3$ in die entsprechende pentacyclische Verbindung übergeführt.

Die Identifizierung des synthetischen Produktes mit dem Keto-yobyrin hat uns jedoch einige Schwierigkeiten bereitet. Das Keto-yobyrin aus der Selendehydrierung ist intensiv gelb gefärbt mit einem sehr schwachen grünlichen Stich, während die Farbe des synthetischen Produktes rein gelb ist. Durch chromatographische Reinigung des aus Yohimbin gewonnenen Keto-yobyrins konnten jedoch neben schwach rötlichen auch rein gelbe Fraktionen erhalten werden, die sich

¹⁾ Ziffergebung nach Chem. Abstr.; nach Beilstein: 3-Methyl-homophthalsäureanhydrid.

höchstens noch in der Farbintensität vom synthetischen Lactam unterschieden. Den Schmelzpunkten des Keto-yobyrins ($328-330^{\circ}$), des synthetischen Produktes ($326-328^{\circ}$) und des Gemisches ($325-327^{\circ}$; alle $\pm 2^{\circ}$, *Kofler-Block*) kommt wegen der Höhe der Temperatur und der gleichzeitig auftretenden Zersetzung keine absolute Beweiskraft zu. Jedoch sind die Absorptionsspektren im Ultrarot und im Ultraviolett identisch, so dass alle beobachteten Anzeichen für die Identität der beiden Produkte sprechen¹⁾.

Experimenteller Teil.

Spaltung des Lactams X mit Kaliumhydroxyd in Amylalkohol

0,2 g des Lactams X, das nach *Schlittler* und *Allemann*²⁾ aus Tryptamin und Homophthalsäureanhydrid hergestellt worden war, wurden mit 2 g Kaliumhydroxyd in 4 cm³ Amylalkohol in einem Ölbad während 10 Stunden in schwachem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit 25 cm³ Wasser versetzt und die stark alkalische Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde dann angesäuert und die ausfallende organische Säure von der gleichzeitig (durch die Alkalibehandlung aus dem Glas) entstandenen Kieselsäure durch Aufnehmen in Äther getrennt. Der Äther wurde abgedampft; das zurückbleibende braune Öl krystallisierte nach zweitägigem Stehen im Vakuum-exsikkator. Die noch stark mit Öl verunreinigten Krystalle wurden auf Ton gestrichen und, nachdem fast alles Öl adsorbiert worden war, unter Zusatz von Tierkohle aus heissem Wasser umkrystallisiert. Sie zeigten einen Schmelzpunkt von 102° . Ein Vergleichspräparat von o-Toluylsäure schmolz ebenfalls bei 102° . Mischschmelzpunkt: 102° .

Die ätherisch-amyllkoholische Phase, die die basischen und neutralen Produkte enthielt, wurde mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Der schwach fluoreszierende Säureauszug wurde zur Entfernung von noch darin gelöstem Amylalkohol mit Äther durchgeschüttelt, dann mit 2-n. Natronlauge alkalisch gemacht und die ausfallende Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Pottasche wurde der Äther abdestilliert und die zurückbleibenden Krystalle aus Benzol umkrystallisiert. Die feinen, farblosen Nadelchen beginnen bei ca. 120° schwach zu sublimieren, sintern bei 194° und schmelzen bei $195-197^{\circ}$ ($\pm 2^{\circ}$, *Kofler-Block*). Eine zweite Umkrystallisation kam wegen der geringen Menge der Base nicht in Frage. Norharman, das nach *Harvey*, *Miller* und *Robson*³⁾ aus D,L-Tryptophan⁴⁾ und Formaldehyd gewonnen wurde, zeigte, aus Benzol umkrystallisiert, einen Schmelzpunkt von $196-197^{\circ}$ ($\pm 2^{\circ}$). Mischschmelzpunkt: Einzelne Krystalle schmolzen von $194-196^{\circ}$, andere erst bei $200-202^{\circ}$. Die so entstandene Schmelzmasse schmolz nach Erstarren bei $196-198^{\circ}$. Neben diesen Spaltprodukten wurde jedoch der grösste Teil des angesetzten Lactams unverändert zurückgewonnen.

6-Methyl-homophthaloyl-tryptamid (XI).

2,7 g Tryptamin wurden mit 2,7 g 6-Methyl-homophthalsäure-anhydrid (aus o-Tolylchlorid⁵⁾ über 4-Methylindanon⁶⁾ dargestellt⁷⁾) in einem Mörser innig verrieben; sodann

¹⁾ Nach einer privaten Mitteilung von Prof. *Woodward*, gelang es ihm zusammen mit *B. Witkop*, die Konstitution des Keto-yobyrins durch Abbau festzulegen. Eine entsprechende Publikation wird in einem der nächsten Hefte der *Am. Soc.* erscheinen.

²⁾ *E. Schlittler* und *Th. Allemann*, *Helv.* **31**, 128 (1948).

³⁾ *D. G. Harvey*, *E. J. Miller* und *W. Robson*, *Soc.* **1941**, 153.

⁴⁾ Für die freundliche Überlassung dieser Substanz sprechen wir der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G.* in Basel unseren besten Dank aus.

⁵⁾ *T. Reichstein*, *A. Cohen*, *M. Ruth* und *H. F. Meldahl*, *Helv.* **19**, 412 (1936).

⁶⁾ *Pl. A. Plattner* und *J. Wyss*, *Helv.* **23**, 907 (1940).

⁷⁾ *D. Mercer* und *A. Robertson*, *Soc.* **1936**, 288.

wurde das Substanzgemisch mit 200 cm³ absolutem Benzol übergossen und unter häufigem Umschwenken 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Dabei schied sich ein gelbliches Öl aus. Das Benzol wurde abgegossen, gut mit eiskalter 2-n. Natronlauge ausgeschüttelt und das Öl in der gleichen Lauge gelöst. Die vereinigten alkalischen Lösungen wurden unter Vermeidung jeglicher Erwärmung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das ausfallende, klebrige Kondensationsprodukt sofort in Chloroform aufgenommen. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmolzen die schwach gelblichen Krystalle bei 167—169°. Ausbeute: 2,11 g. Das Produkt wurde 16 Stunden bei 50° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet und analysiert:

4,222 mg Subst. gaben 11,07 mg CO₂ und 2,27 mg H₂O

4,501 mg Subst. gaben 0,343 cm³ N₂ (25°, 737 mm)

C₂₀H₂₀O₃N₂ Ber. C 71,41 H 5,99 N 8,33%

Gef. „ 71,55 „ 6,02 „ 8,47%

Methylierung der Amidsäure XI.

Die krystallisierte Amidsäure wurde in wenig Methanol gelöst und unter Eiskühlung vorsichtig mit einem Überschuss an frisch bereiteter ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen und darauf im Vakuum vollständig von den Lösungsmitteln befreit. Das entstandene Öl, das in Methanol sehr gut löslich war, konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

6-Methyl-homophtal-tryptimid (XII).

Wurde die noch Diazomethan enthaltende Reaktionslösung aus 1,91 g Amidsäure XI zur Beseitigung des Überschusses an diesem Reagens mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt, dann mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und der Äther abdestilliert, so schieden sich schwerlösliche Krystalle aus, die nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol, wobei die Lösung immer auf einen Drittel ihres Volumens eingengt wurde, einen Schmelzpunkt von 219—221° zeigten. Ausbeute = 1,4 g.

Zur Analyse wurde die Substanz während 18 Stunden im Hochvakuum getrocknet

4,152 mg Subst. gaben 11,48 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O

4,612 mg Subst. gaben 0,360 cm³ N₂ (23°, 738 mm)

C₂₀H₁₈O₂N₂ Ber. C 75,43 H 5,70 N 8,81%

Gef. „ 75,46 „ 5,71 „ 8,73%

Ringschluss zum Lactam VI.

1,44 g 6-Methyl-homophtal-tryptimid wurden mit 63 cm³ Phosphoroxychlorid versetzt und während 1 Stunde auf dem Asbestdrahtnetz am Rückflusskühler in schwachem Sieden gehalten. Die entstandene, dunkle Lösung wurde im Vakuum auf 2—3 cm³ eingengt und unter guter Kühlung und ständigem Rühren langsam mit 75 cm³ Wasser versetzt. Die entstandene Aufschlemmung wurde 30 Minuten stehen gelassen und abgenutscht. Der Niederschlag wurde heiss in 75 cm³ Eisessig gelöst, kurz mit etwas Tierkohle aufgeköcht, filtriert und mit etwas Eisessig nachgewaschen, die stark fluoreszierende Lösung im *Babo*-Trichter auf 15 cm³ eingengt und 36 Stunden stehen gelassen. Die olivgrünen Krystalle wurden abgenutscht, mit wenig Eisessig und Wasser gewaschen und getrocknet. Die Rohausbeute betrug 490 mg. Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen auf 5 cm³ und Auskrystallisierenlassen noch weitere 60 mg gewonnen werden. Trotz weitem Einengen schieden sich aber nun keine Krystalle mehr ab. Durch Wasserzugabe zur Mutterlauge wurden 480 mg eines flockigen, amorphen Produktes erhalten, das jedoch nicht krystallisiert werden konnte. Die erhaltenen Krystalle wurden viermal (das erstemal unter Zusatz von Tierkohle) aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, indem die gesättigte Lösung immer auf die Hälfte eingengt wurde. Das so erhaltene Produkt zeigte auf dem *Kofler*-Block einen Schmelzpunkt von 326—328° (±2°) unter Zersetzung. Keto-yobyrin schmolz nach peinlichster Reinigung durch Umkrystallisieren aus

absolutem Alkohol, Chromatographie und erneute Umkrystallisation aus absolutem Alkohol bei 328—330°. Gemischt mit dem Lactam VI wurde ein Schmelzpunkt von 325—327° ermittelt.

Zur Analyse wurde das Lactam während 12 Stunden bei 110° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

3,808 mg Subst. gaben 11,13 mg CO₂ und 1,76 mg H₂O

4,076 mg Subst. gaben 0,340 cm³ N₂ (24°, 738 mm)

C₂₀H₁₆ON₂ Ber. C 79,98 H 5,37 N 9,32%

Gef. „ 79,75 „ 5,17 „ 9,31%

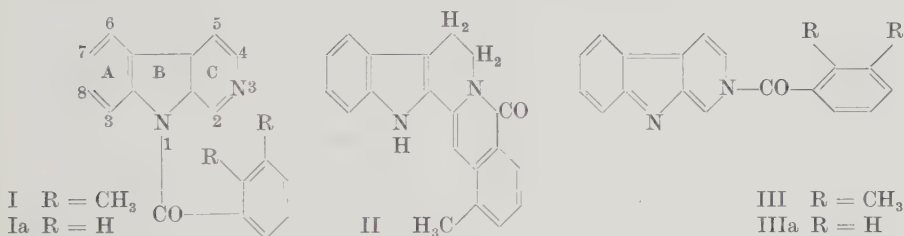
Die Ultraviolettpektren wurden im mikrochemischen Laboratorium der ETH, die Infrarotspektren in der physikalischen Anstalt der Universität Basel aufgenommen.

Zusammenfassung.

Für das Keto-yobyryn, ein Selendehydrierungsprodukt des Yohimbins, wird eine neue Konstitutionsformel vorgeschlagen, die sich genetisch leicht erklären lässt. Der Beweis für die Richtigkeit der neuen Formel wird durch die Synthese des Keto-yobyryns erbracht.

Über Acylierung von Norharman.

In zahlreichen Arbeiten (Woodward und Witkop¹), Janot und Goutarel²), Clemo und Swan³), Julian, Karpel, Magnani und Meyer⁴), Raymond-Hamet⁵), Schlittler und Speitel⁶)) ist in den letzten Monaten gezeigt worden, dass dem Keto-yobyrin nicht die von Witkop⁷) ursprünglich aufgestellte Formel I, sondern die Konstitution II zukommt. Bevor wir das Keto-yobyrin näher untersucht und in der Folge die Substanz II synthetisiert hatten, versuchten wir, Körper vom Typ I aufzubauen, wobei wir feststellten, dass unsere synthetischen Verbindungen ganz andere Eigenschaften besaßen als das Keto-yobyrin.



Als Ausgangsmaterial für die Synthese von I dienten uns Norharman und Hemellitylsäure (2,3-Dimethylbenzoesäure). Das Norharman wurde nach der Methode von Harvey, Miller und Robson⁸) dargestellt. Dabei verwendeten wir jedoch als Ausgangsmaterial nicht L-Tryptophan, sondern das leichter zugängliche Racemat. Die He-

¹) R. B. Woodward und B. Witkop, Am. Soc. **70**, 2409 (1948).

²) M. M. Janot und R. Goutarel, Ann. pharmaceut. franç. **6**, 254 (1948).

³) G. R. Clemo und G. A. Swan: Hinweis auf eine demnächst im „Journal of the Chemical Society“ erscheinende Arbeit: Nature **162**, 693 (1948).

⁴) P. L. Julian, W. J. Karpel, A. Magnani und E. W. Meyer, Am. Soc. **70**, 2834 (1948).

⁵) Raymond-Hamet, C. r. **226**, 1379 (1948).

⁶) E. Schlittler und R. Speitel, Helv. **31**, 1199 (1948).

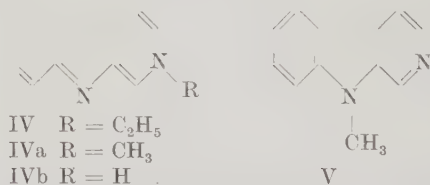
⁷) B. Witkop, A. **554**, 83 (1943).

⁸) D. G. Harvey, E. J. Miller und W. Robson, Soc. **1941**, 153.

mellitylsäure wurde nach einer Vorschrift von *Reichstein, Cohen, Ruth und Meldahl*¹⁾ gewonnen.

Durch Einwirkung von Hemellitylsäurechlorid auf Norharman erhielten wir eine Verbindung, die bei 149–150° schmolz, farblos war und basische Eigenschaften besass. Die so erhaltene Substanz war vom Ketoyobyrin sicher grundverschieden.

Ein Hinweis darauf, dass unser synthetisches Produkt wahrscheinlich die Konstitution I besitzt, lieferte sein Absorptionsspektrum, das demjenigen von Benzoylcarbazol²⁾ ähnlich ist. (Vgl. die Ausführungen von *Raymond-Hamet*²⁾ über die Spektren von Keto-yobyrin und Rutacarpin und von *Pruckner und Witkop*³⁾ über die Ähnlichkeit der UV.-Spektren von Carbazol und Norharman.) Wir haben es vorerst aber nicht gewagt, unserem synthetischen Produkt die Formel I zuzuschreiben, denn trotz der tatsächlich festgestellten Basizität wäre auch eine Formel möglich gewesen, in welcher der Hemellitylsäurerest am Pyridinstickstoff haftet. Bei einer solchen Reaktion müsste das Wasserstoffatom des Indolstickstoffs an den Stickstoff des Pyridins verschoben werden und gleichzeitig müsste eine tiefgreifende Verlagerung der Doppelbindungen eintreten. Solche Umlagerungsreaktionen sind bei Derivaten des Norharman bereits bekannt, denn das Norharmanjodäthylat spaltet bei der Behandlung mit Natronlauge Jodwasserstoff ab und geht dabei in eine Verbindung vom Typus IV über. Dieses 3-Äthyl-norharman⁴⁾⁵⁾ ist intensiv gelb gefärbt, was wahrscheinlich mit der chinoiden Doppelbindungsanordnung zusammenhängt.



Von vorneherein war es deshalb nicht von der Hand zu weisen, dass Norharman mit Hemellitylsäurechlorid in der Formulierung IVb

1) *T. Reichstein, A. Cohen, M. Ruth und H. F. Meldahl, Helv.* **19**, 412 (1936).

2) *Raymond-Hamet, C. r.* **226**, 1379 (1948).

3) *F. Pruckner und B. Witkop, A.* **554**, 127 (1943).

4) *N. J. Leonard und R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **7**, 556 (1942). Über die Verhältnisse beim Norharmin (8-Methoxynorharman) vgl. *R. Konowalowa und A. Orechoff, Arch. Pharm.* **272**, 748 (1943).

5) 3-Äthylnorharman: Obwohl die Verbindung nach den neuen Nomenklaturregeln 2-Äthylcarbolin-(2) benannt werden müsste, behalten wir, da in diesem Gebiet die Numerierungen schon mehrmals gewechselt worden sind, die von *Gulland, Robinson, Scott und Thornley* (*Soc.* **1929**, 2924) eingeführte und von *Henry* (*Plant Alkaloids* **1939**, 464) übernommene Numerierung bei, nach der die Verbindung nach ihrer systematischen Bezeichnung 3-Äthyl-β-carbolin oder einfacher 3-Äthylnorharman heisst.

reagieren könnte und wir haben deshalb versucht, die Acylierungsreaktionen des Norharman abzuklären. Bei den meisten Modellversuchen haben wir dabei Norharman nicht mit Hemellitylsäure, sondern mit Benzoessäure acyliert.

Zunächst musste der Beweis erbracht werden, dass die Acylgruppe tatsächlich an einem Stickstoff und nicht etwa an einem Kohlenstoffatom des Ringsystems haftet. Mit 1-proz. methylalkoholischer Kalilauge liess sich das Kondensationsprodukt leicht wieder in Norharman und Benzoessäure aufspalten. Die mangelnde Gelbfärbung des Kondensationsproduktes und die leichte Aufspaltbarkeit mit verdünnter alkoholischer Kalilauge sprachen bereits zugunsten einer Acylierung am Indolstickstoff. Den genauen Beweis für diese Hypothese haben wir durch folgende Reaktionsreihe erbracht:

Lässt man auf eine Verbindung des Typs IV Alkyljodid einwirken, so addiert der Indolstickstoff ein Mol Alkyljodid, wie dies *Perkin*, *Robinson* und *Kermack*¹⁾ am Norharmin (8-Methoxynorharman) nachgewiesen haben. Eine Verbindung vom Typ III wird infolgedessen mit Methyljodid ebenfalls ein 1-Jodmethylat liefern, das nach Verseifung der Acylgruppe und Abspaltung von Jodwasserstoff unter Umlagerung der Doppelbindungen in das von *Späth* und *Lederer*²⁾ auf anderem Wege aufgebaute 1-Methylnorharman (V) vom Smp. 108–109° übergehen wird.

Hat jedoch das Einwirkungsprodukt von Benzoylchlorid auf Norharman die Struktur Ia, so wird Methyljodid an den Pyridinstickstoff angelagert und nach der Abspaltung der Acylgruppe und von Jodwasserstoff bildet sich 3-Methylnorharman (IVa).

Zur Durchführung unseres Strukturbeweises haben wir zuerst das noch unbekannte 3-Methylnorharman (IVa) dargestellt. Es schmilzt bei 211–214° (nicht umkrystallisiert; siehe experimentellen Teil). Dann haben wir das Jodmethylat unseres synthetischen Benzoylnorharman (Smp. 184–185°) mit 1-proz. methylalkoholischer Kalilauge verseift. Aus dem erhaltenen Produkt wurde das Jodhydrat hergestellt. Dieses ist nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit Norharman-jodmethylat identisch. Aus diesem Körper wurde durch Behandlung mit Natronlauge Jodwasserstoff abgespalten, und wir erhielten so die Methylbase vom Schmelzpunkt 211–213°, nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit dem oben angeführten 3-Methylnorharman (IVa) (1-Methylnorharman (V) schmilzt bei 108–109°). Damit ist bewiesen, dass die durch Einwirkung von Hemellitylsäurechlorid, resp. Benzoylchlorid auf Norharman erhaltenen Verbindungen die Formel I resp. Ia besitzen.

1) *W. H. Perkin, R. Robinson und W. O. Kermack*, Soc. **121**, 1877 (1922).

2) *E. Späth und E. Lederer*, B. **63**, 2102 (1930).

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt ($\pm 2^\circ$).

Norharman.

3,0 g DL-Tryptophan¹⁾ wurden in 150 cm³ 0,1-n. Natronlauge gelöst, mit 1,3 cm³ Formalin versetzt und in einer Schliffflasche für 17 Stunden auf 37° gehalten. Im Gegensatz zur Vorschrift, die *Harvey*, *Miller* und *Robson*²⁾ angeben, wurde die entstandene 2,3,4,5-Tetrahydro- β -carbolin-4-carbonsäure nicht isoliert, sondern die Reaktionslösung direkt in 1500 cm³ siedendes Wasser gegeben, bis zum Wiederaufsieden weitererwärmt, dann eine Mischung von 180 cm³ 10-proz. Kaliumdichromatlösung und 36 cm³ Eisessig, die ebenfalls zum Sieden erhitzt worden war, zugegeben. Es wurde nun noch 1 Minute im Sieden gehalten und dann während 15 Minuten erkalten gelassen. In die noch warme Lösung wurde in starkem Strom Schwefeldioxyd eingeleitet, bis alles überschüssige Dichromat zur Chrom(III)-Stufe reduziert war. Darauf wurde die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit 30-proz. Natronlauge stark alkalisch gemacht und 10mal mit je 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Diese grosse Äthermenge war notwendig, da das Chrom(III)-hydroxyd trotz der starken Alkalität der Lösung nicht ganz als Chromit in Lösung ging und deshalb eine Emulsion entstand. Die Ätherlösung wurde mit Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Das so erhaltene Produkt war schon ziemlich rein. Es wurde noch einmal aus Benzol umkrystallisiert und ergab 1,9 g weisse, in Lösung stark blauviolett fluoreszierende Prismen vom Smp. 198—200°.

2,3-Dimethylbenzoyl-norharman.

250 mg Norharman wurden in Äther gelöst und unter ständigem Schütteln portionenweise mit 0,5 g 2,3-Dimethylbenzoylchlorid und 300 mg Natriumhydroxyd versetzt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten ätherischen Lösungen darauf mit 2-n. Salzsäure ausgezogen. Die wässrige, saure Lösung wurde sodann mit Soda wieder alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Pottasche getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Abdampfen ein Gemisch von 2,3-Dimethylbenzoyl-norharman und von nicht zur Umsetzung gelangtem Norharman, das aus wenig absolutem Alkohol fraktioniert krystallisiert wurde. Die zuerst ausgefallenen Fraktionen bestanden aus 2,3-Dimethylbenzoyl-norharman. Nach zwei weiteren Umkrystallisationen aus absolutem Alkohol schmolzen die Krystalle scharf bei 149—150°. Zur Analyse wurde die Substanz während 48 Stunden im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

4,028 mg Subst. gaben 11,844 mg CO₂ und 1,982 mg H₂O

2,755 mg Subst. gaben 0,227 cm³ N₂ (20°, 741 mm)

C ₂₀ H ₁₆ ON ₂	Ber. C 79,97	H 5,36	N 9,33%
	Gef. „ 80,24	„ 5,51	„ 9,36%

Benzoyl-norharman.

250 mg Norharman wurden in 3 cm³ reinem Pyridin gelöst, mit 210 mg Benzoylchlorid versetzt und während vier Stunden auf dem schwach siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde am Vakuum zur Trockne eingedampft, 20 cm³ Äther zugesetzt und viermal mit je 15 cm³ ca. 2-proz. Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde mit 10 cm³ Äther gewaschen, dann mit 40 cm³ konzentrierter Sodalösung versetzt und viermal mit je 20 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die mit Pottasche getrocknete Ätherlösung

¹⁾ Für die Überlassung dieser Substanz sprechen wir der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G.* in Basel unseren besten Dank aus.

²⁾ *D. G. Harvey, E. J. Miller und W. Robson, Soc. 1941, 153.*

wurde abdestilliert und der Rückstand zur Entfernung des noch vorhandenen Pyridins viermal mit je 5 cm³ Toluol im Vakuum abgedampft. Die erhaltenen Krystalle wurden aus Benzol/Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute 320 mg. Smp. 127–128°. Zur Analyse wurden die Krystalle während 48 Stunden im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

4,082 mg Subst. gaben 11,900 mg CO₂ und 1,460 mg H₂O

4,054 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N₂ (20°, 741 mm)

C ₁₈ H ₁₂ ON ₂	Ber. C 79,39	H 4,44	N 10,29%
	Gef. „ 79,56	„ 4,00	„ 10,28%

Verseifung von Benzoyl-norharman.

50 mg Benzoylnorharman wurden in einer Lösung von 80 mg Kaliumhydroxyd in 8 cm³ Methanol gelöst und während 6 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss am Sieden gehalten. Darauf wurde das Methanol abdestilliert, 10 cm³ Äther und 30 cm³ 2-n. Salzsäure zugesetzt. Es wurde noch dreimal mit je 10 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde sodann mit einigen Tropfen konzentriertem Ammoniak alkalisch gemacht und der ausgefallene, flockige Niederschlag in zweimal 20 cm³ Äther aufgenommen. Die getrocknete Ätherlösung wurde abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkrystallisiert. Smp. 200–201°, gemischt mit Norharman 199–201°.

Die ätherische Lösung, in der sich die sauren Bestandteile befinden mussten, wurde nach üblichen Methoden aufgearbeitet und die erhaltenen Krystalle aus Petroläther umkrystallisiert. Sie zeigten einen Smp. von 119–120°, Mischschmelzpunkt mit Benzoesäure 120–121°.

Norharman-jodmethylat.

100 mg Norharman wurden in 15 cm³ absolutem Äthanol gelöst und mit 500 mg Methyljodid versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei Zimmertemperatur 3 Tage stehen gelassen. (Schon nach 24 Stunden hatten sich Krystalle aus der Lösung ausgeschieden.) Die Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingengt und die beim Erkalten abgeschiedenen gelben Krystalle abgenutscht (170 mg). Diese zeigten einen Smp. von 239–241°. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol war der Smp. auf 236–237° und nach nochmaligem Umkrystallisieren auf 232–233° gesunken. Eine aus Methanol einmal umkrystallisierte Probe vom Smp. 238–239° wurde zur Analyse 8 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,956 mg Subst. gaben 6,636 mg CO₂ und 1,267 mg H₂O

4,179 mg Subst. gaben 0,330 cm³ N₂ (29°, 738 mm)

5,28 mg Subst. verbrauchten 5,12 cm³ 0,02-n. Thiosulfatlösung (1 cm³ = 0,4231 mg J)

C ₁₂ H ₁₁ N ₂ J	Ber. C 46,47	H 3,57	N 9,03	J 40,92%
	Gef. „ 45,78	„ 3,58	„ 8,67	„ 41,05%

3-Methyl-norharman.

150 mg Norharman-jodmethylat wurden unter schwachem Erwärmen in 15 cm³ Wasser gelöst und diese Lösung mit 15 cm³ 2-n. Natronlauge versetzt. Aus der anfänglichen Trübung bildeten sich bald Krystalle, die nach 6 Stunden abgenutscht und mit wenig Eiswasser gewaschen wurden. Da es uns nicht gelang, diese Substanz umzukrystallisieren, wurde das Rohprodukt nach 24-stündigem Trocknen im Hochvakuum bei Zimmertemperatur analysiert. Die Einwage geschah wegen des darin noch enthaltenen Natriumhydroxyds im Schweinchen.

4,365 mg Subst. gaben 12,350 mg CO₂, 2,230 mg H₂O und 0,074 mg Rückstand
 2,346 mg Subst. gaben 0,296 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C ₁₂ H ₁₀ N ₂	Ber. C 79,09	H 5,53	N 15,38%
	Gef. „ 78,54	„ 5,82	„ 14,28% Rückstand 1,7%

Nimmt man auch für die Stickstoffbestimmung 1,7% Rückstand an, so errechnet man N 14,55%.

Benzoyl-norharman-jodmethylat.

100 mg Benzoyl-norharman wurden in 10 cm³ Benzol gelöst und mit 300 mg Methyljodid versetzt. Man liess die Reaktionslösung während 8 Tagen bei Zimmertemperatur stehen, nutschte dann die gebildeten gelben Krystalle ab und krystallisierte diese aus Methanol um. Schmelzpunkt 184—185°.

Alkalispaltung von Benzoyl-norharman-jodmethylat.

50 mg Benzoyl-norharman-jodmethylat wurden in einer Lösung von 120 mg Kaliumhydroxyd in 12 cm³ Methanol während 6 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss am Sieden gehalten. Nachdem dann bis zur sauren Reaktion Jodwasserstoffsäure zugegeben worden war, wurde die Lösung auf ein kleines Volumen eingengt und die schon nach kurzem Stehen gebildeten Krystalle abgenutscht. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Methanol schmolzen die gelben Nadeln bei 238—240°. Der Mischschmelzpunkt mit Norharman-jodmethylat (Schmelzpunkt 239—241°) betrug 238—240°.

Die so erhaltenen Krystalle wurden gleich behandelt wie unter 3-Methylnorharman beschrieben und ergaben gelbe Nadeln, die 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet wurden und dann bei 211—213° schmolzen. Gemischt mit 3-Methylnorharman (Schmelzpunkt 211—214°) wurde ein Schmelzpunkt von 209—213° ermittelt.

Die Ultraviolett-Spektren wurden im mikrochemischen Laboratorium der ETH. Zürich aufgenommen.

Die Analysen wurden teils im mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft*, teils im mikroanalytischen Laboratorium der Universität Basel ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde bewiesen, dass die Acylierung des Norharmans (β -Carbolin) am Indol- und nicht am Pyridinstickstoff erfolgt.

Curriculum vitae

Am 12. März 1922 wurde ich, Robert René Speitel, als Sohn des René Speitel, Chemiker, wohnhaft in Basel, und der Marguerite geb. Schmoll in Basel geboren. Ich bin französischer Staatsangehöriger und in Mulhouse (Ht.-Rhin) heimatberechtigt.

Nach der Primarschule besuchte ich in Basel das Realgymnasium, wo ich im Frühjahr 1940 die Maturität bestand. Darauf begann ich mit dem Studium der Chemie an der Universität Basel.

Vorlesungen und Übungen habe ich besucht bei den Herren Professoren Berger, Bucher, Buchner, Bürki †, Doerr, Edlbacher †, Erlenmeyer, Geiger-Huber, Grob, Hagenbach, Kuhn, Miescher, Mohler, Ostrowsky, Portmann, Reichstein, Reinhard, Ruggli †, Schlittler, Senn †, Staub, Vischer, Wehrli †, Wizinger, Zeller und Zickendraht.

Allen meinen verehrten Lehrern spreche ich meinen verbindlichsten Dank aus.

Ende 1945 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Schlittler die vorliegende Dissertation über die Selen-Dehydrierungs-Produkte des Yohimbins.

